

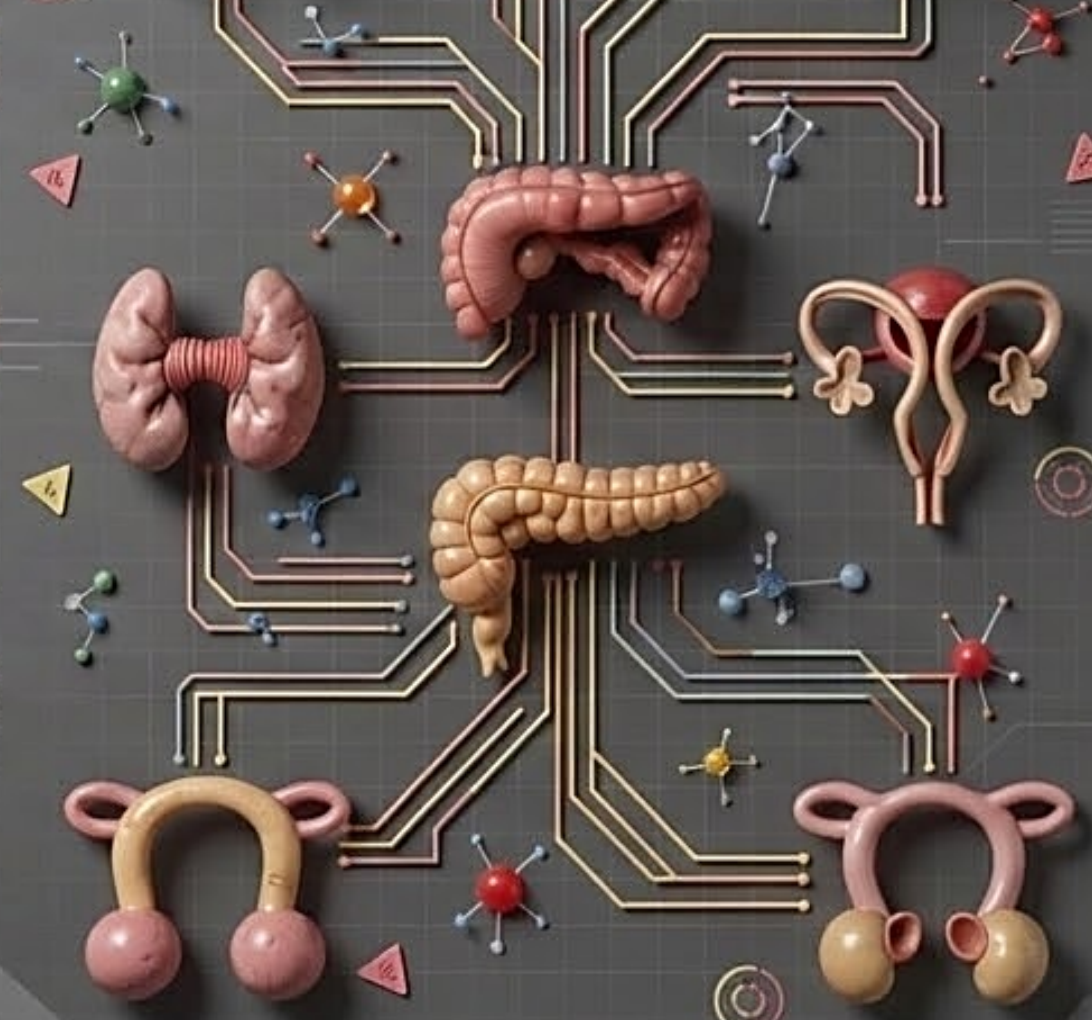
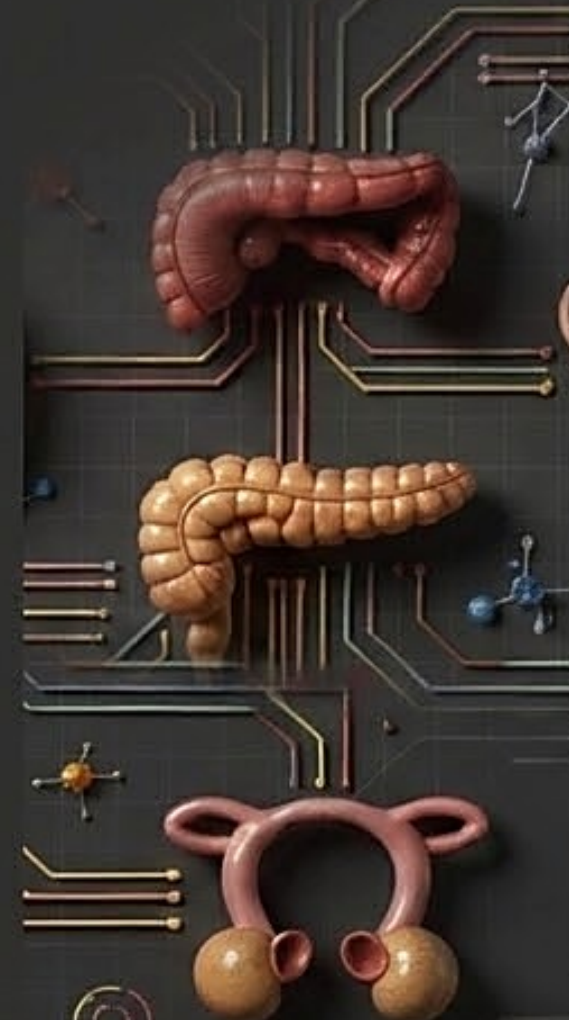
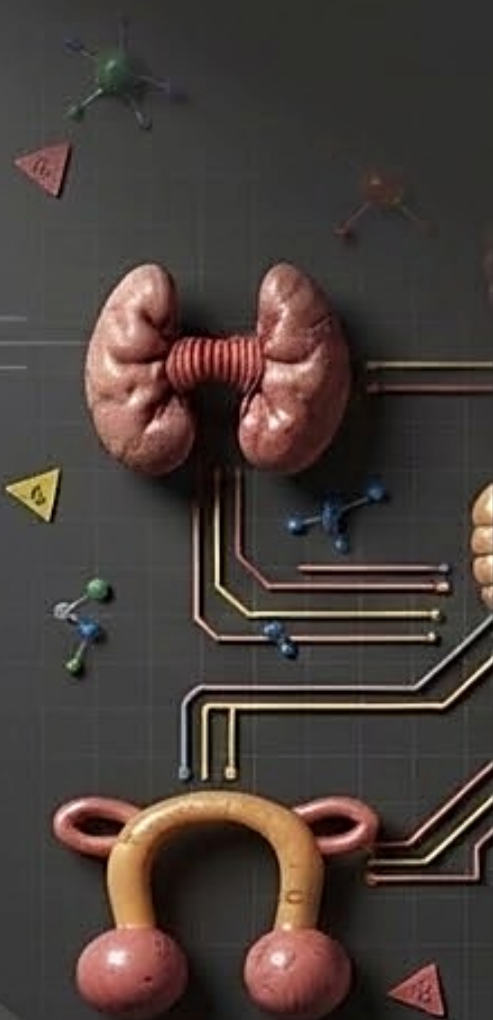
# SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI



**SOC ENDOCRINOLOGIA**  
Dipartimento di Area Oncologica  
P.O. Santa Maria della Misericordia di Udine

**Jacopo Manso, MD, PhD**

SOC Endocrinologia  
ASU FC – Dipartimento di Area Oncologica  
P.O. Santa Maria della Misericordia; Udine



# Cosa sono le APS?

Le Sindromi Poliendocrine Autoimmuni (APS) sono un gruppo eterogeneo di malattie rare caratterizzate da disfunzioni immuno-mediate di più ghiandole endocrine, spesso accompagnate da manifestazioni autoimmuni non endocrine.

Le APS sono considerate malattie rare (prevalenza inferiore a **5 persone su 10.000 abitanti**).

## **Evoluzione del concetto di malattia autoimmune**

Non solo malattie clinicamente manifeste, ma anche forme subcliniche e potenziali con presenza di autoanticorpi.

# Oltre la punta dell'iceberg: L'evoluzione in tre fasi

## 3. Fase Clinica

- Sintomi specifici manifesti, danno d'organo irreversibile.

## 2. Fase Subclinica/Latente

- Autoanticorpi +, alterazione funzionale minima, asintomatico.

## 1. Fase Potenziale

- Autoanticorpi +, funzione normale, infiltrazione minima.



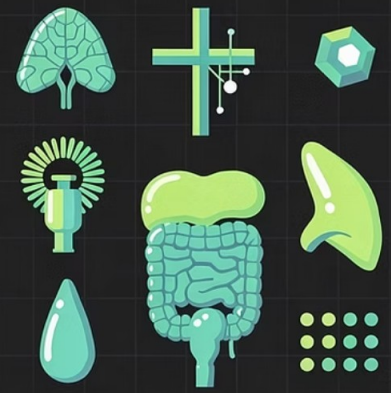
# Autoimmune Polyendocrine Syndromes



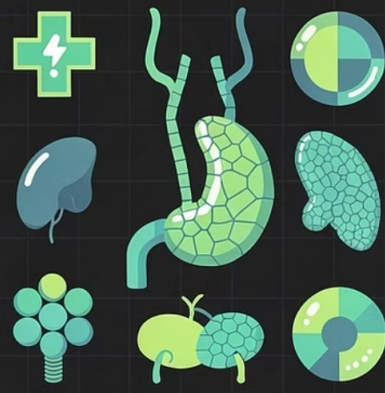
Type 1



Type 2



Type 3



Type 4

## Classificazione secondo Neufeld e Blizzard (modificata da Betterle nel 2008)

Proposta nel 1980, identifica quattro sindromi principali basate sull'associazione clinica di specifiche patologie autoimmuni.

# I Due Volti della Sindrome: Classificazione

## Tipo I (Giovanile / APECED)

- **Eziologia:** Monogenica (Mutazione gene AIRE)
- **Trasmissione:** Autosomica Recessiva
- **Triade Classica:** Candidiasi mucocutanea, Ipoparatiroidismo, Addison
- **Codice:** ORPHA 3453



## Tipi Adulti (II - IV)

- **Eziologia:** Poligenica (Complessa interazione HLA + Ambiente)
- **Caratteristiche:** Insorgenza tardiva (40-60 anni)
- **Tipo II (Schmidt):** Addison + Diabete T1 o Tireopatia
- **Tipo III:** Tireopatia + Diabete T1 (senza Addison)



# Epidemiologia e Demografia



**Hotspot Tipo I:** Finlandesi (1:25.000) / Ebrei Iraniani (1:600)

## Tipo I (Giovanile)

- Prevalenza: 1:100.000 globalmente
- Rapporto Maschi/Femmine: 3:4



## Tipi Adulti (II-IV)

- Prevalenza: 1:20.000 (stimata)
- Rapporto Maschi/Femmine: 1:3



La combinazione di tireopatie autoimmuni (comuni) con patologie rare rende la AP una sfida diagnostica.

APS-1

(*Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy*)

# APS-1 (APECED)

## Triade Classica

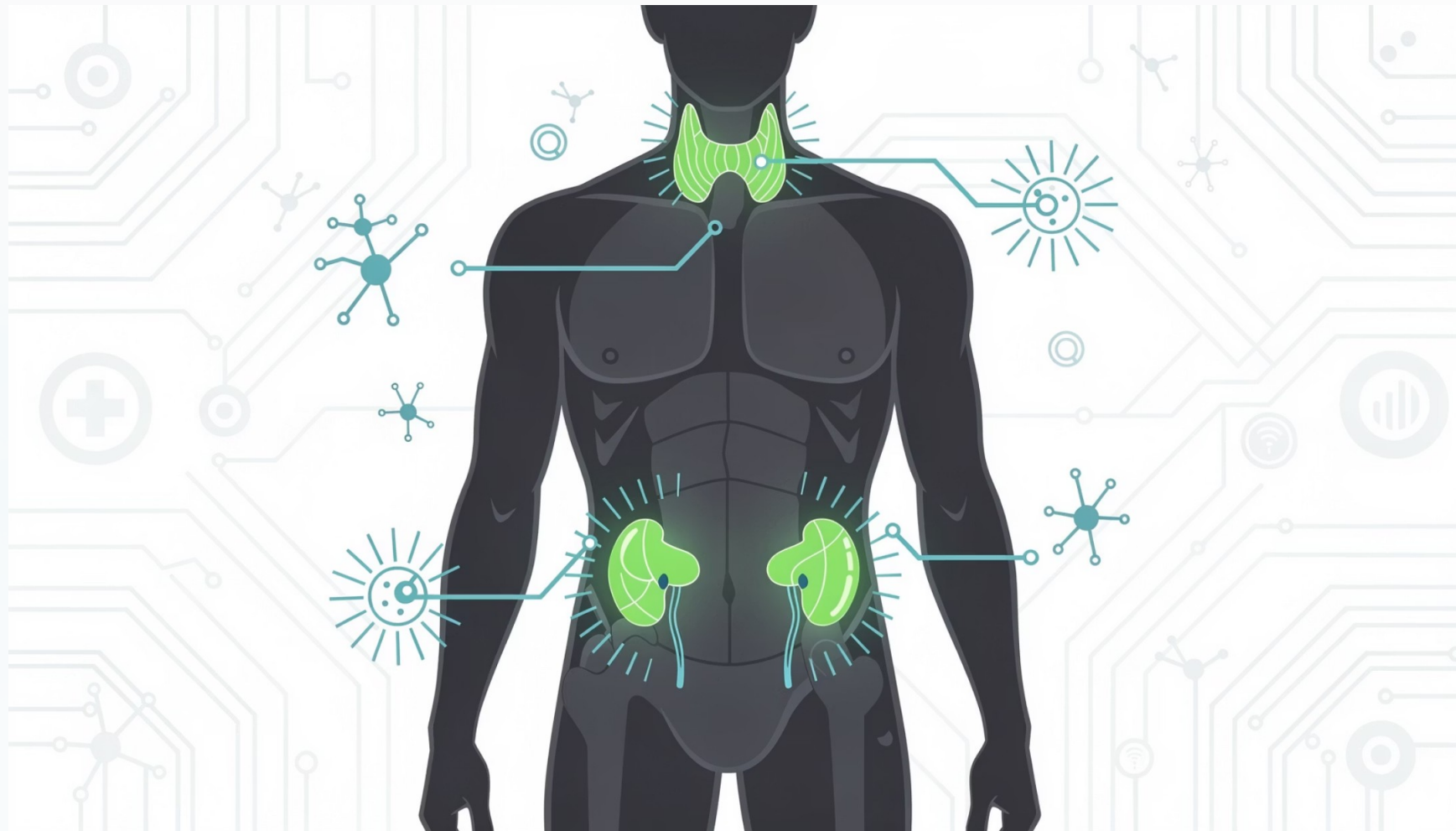
Almeno due delle tre: Candidiasi muco-cutanea cronica, Ipoparatiroidismo cronico, Morbo di Addison

## Caratteristiche

Esordio pediatrico, mutazioni gene AIRE, rapporto F/M 1:1

APS-2

# APS-2 (Sindrome di Schmidt)



## Componenti Principali

**Morbo di Addison** (sempre presente)

associato a:

- Tireopatia autoimmune (69-82%)
- Diabete mellito tipo 1 (30-52%)

Esordio in età adulta, rapporto F/M 2-3:1

APS-3

# APS-3



## Definizione

Tireopatia autoimmune + qualsiasi malattia autoimmune  
(escluso Addison)



## Sottogruppi

3A: endocrinopatie; 3B: gastro-intestinali; 3C:  
cute/nervoso/emopoietico; 3D: reumatiche

APS-4

# APS-4

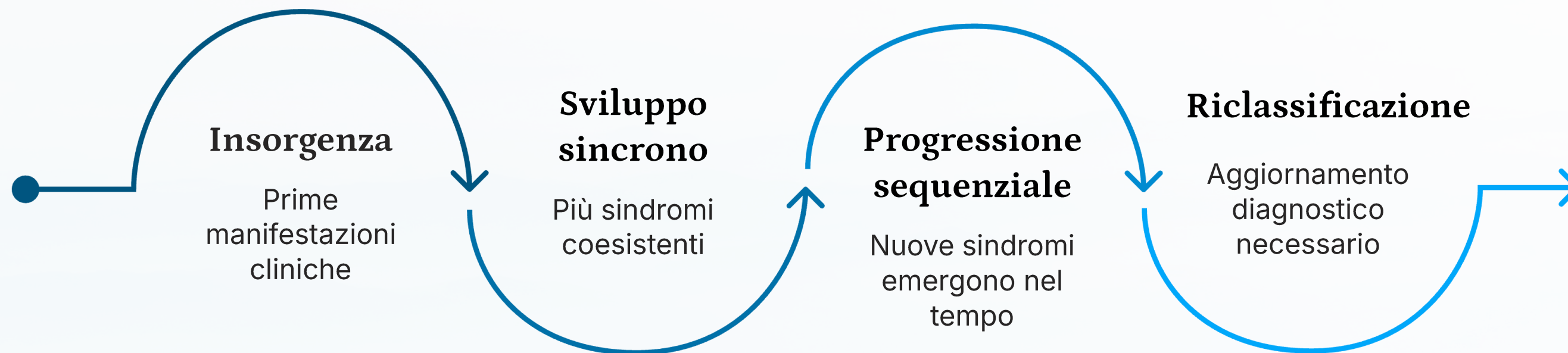
## Altre Combinazioni

Qualsiasi combinazione non inclusa nelle precedenti categorie

## Esempi comuni:

- DM-1 + celiachia
- Gastrite cronica + vitiligo
- Vitiligo + miastenia gravis

# Evoluzione temporale delle APS



Le sindromi possono svilupparsi in modo sincrono o comparire nel tempo, richiedendo riclassificazione diagnostica.

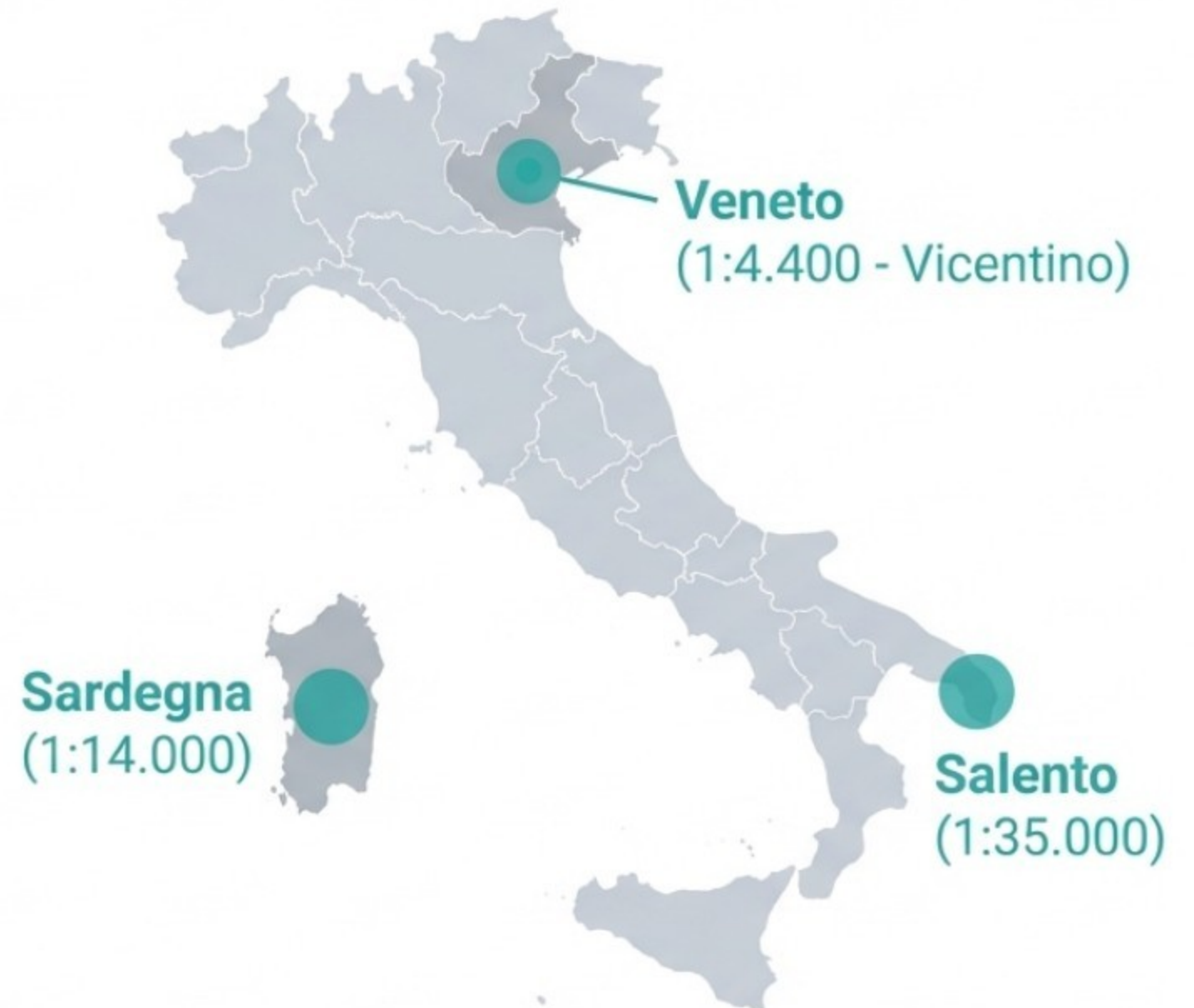
# APS 1 (APECED): Epidemiologia e Genetica

## Eziologia:

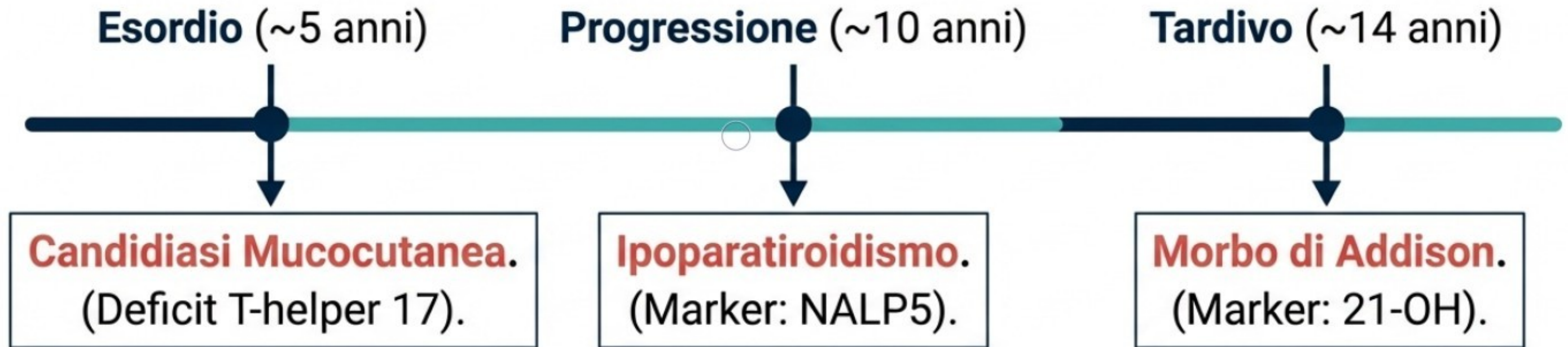
- Mutazione gene **AIRE** (Autoimmune Regulator) su cromosoma 21q22.3.
- Trasmissione autosomica recessiva.

## Epidemiologia:

- Malattia rara globale.
- “Aree calde” genetiche in Italia:



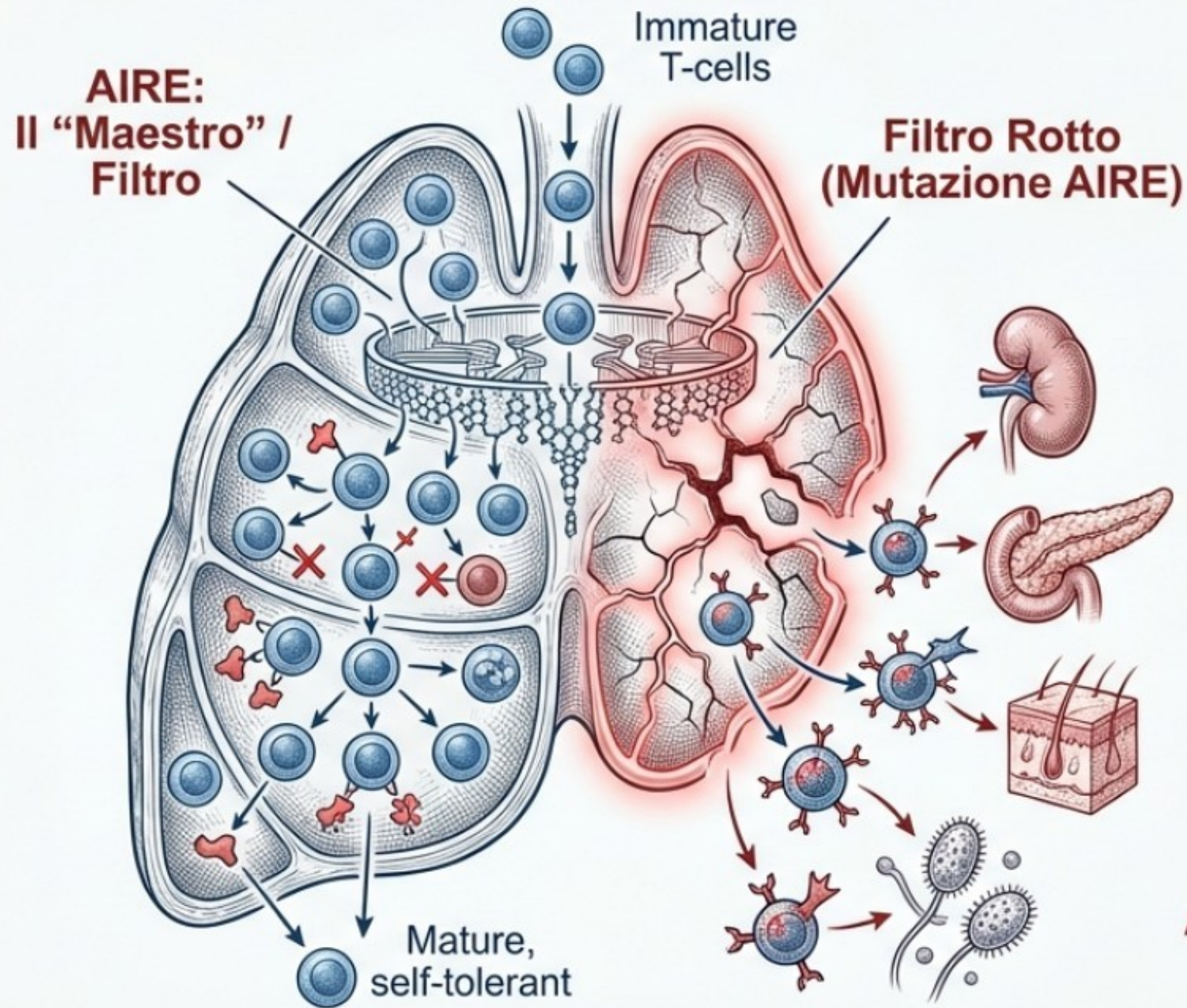
# APS 1: La Triade Classica e la Sequenza Temporale



# Patogenesi del Tipo I: Il “Maestro” Assente

**Gene: AIRE**  
(Autoimmune Regulator)

**Locus:**  
Cromosoma 21  
(21q22.3)

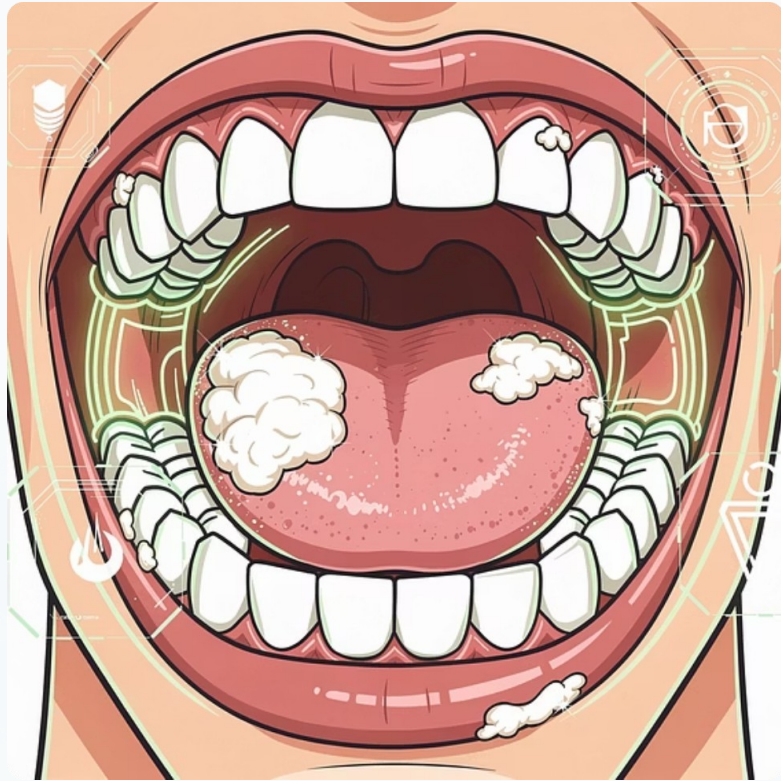


**Meccanismo:**  
Fallimento della  
selezione negativa  
nel timo.

**Effetto:**  
Senza AIRE, i linfociti  
autoreattivi  
sopravvivono e  
attaccano il 'self' e le  
difese antimicotiche.

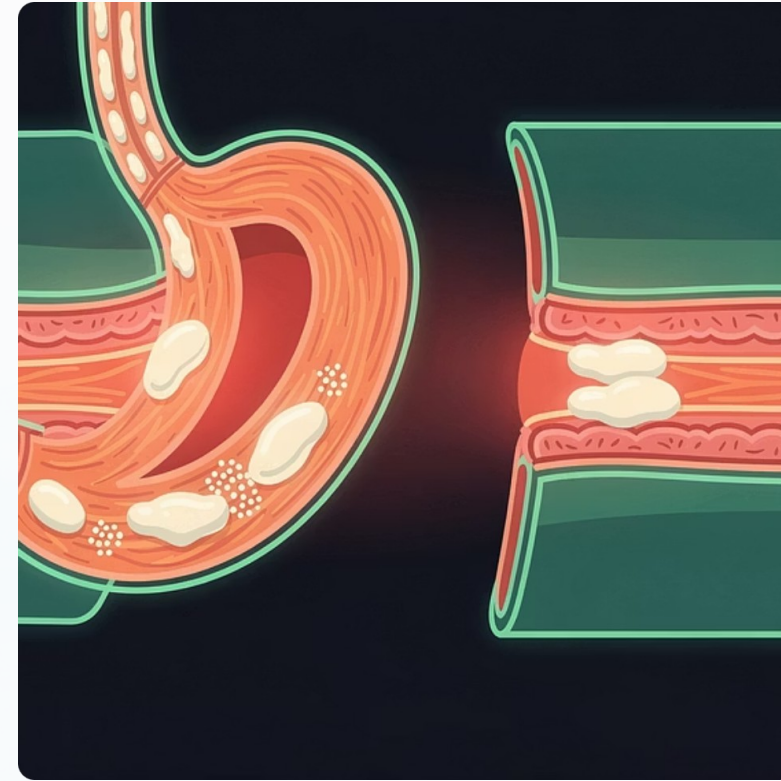
**Ereditarietà:**  
Autosomica Recessiva.

# Candidiasi cronica nell'APS-1



## Manifestazioni

Infezione ungueale, orale, esofagea e genitale con andamento cronico o ricorrente



## Complicanze

Stenosi esofagea, leucoplachia, carcinoma a cellule squamose, infezioni sistemiche

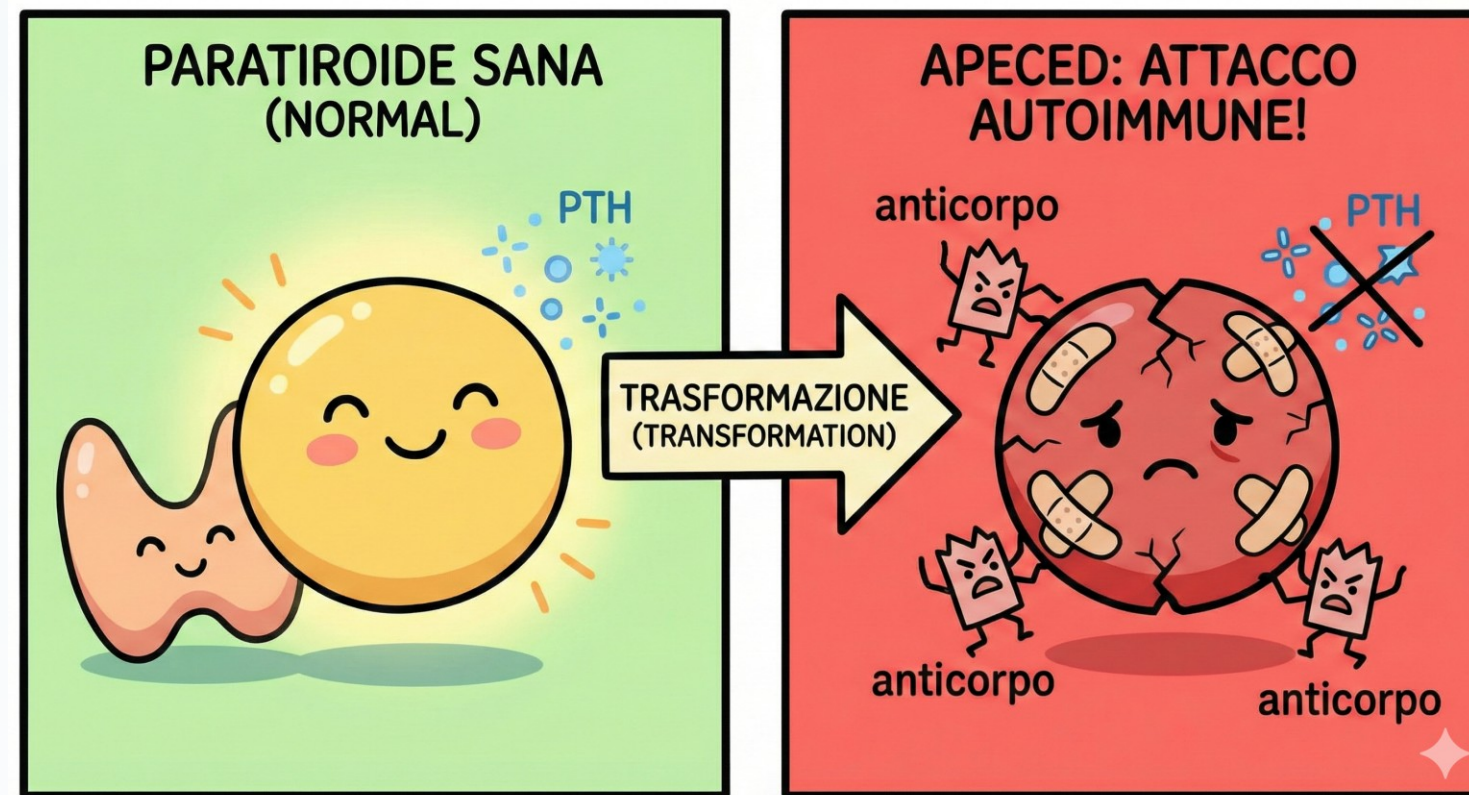
# Ipoparatiroidismo cronico: diagnosi

## Manifestazioni cliniche

- Parestesie o tetania
- Possibile simulazione di crisi epilettica
- Paratiroidi atrofiche con infiltrato linfocitario

## Diagnosi biochimica

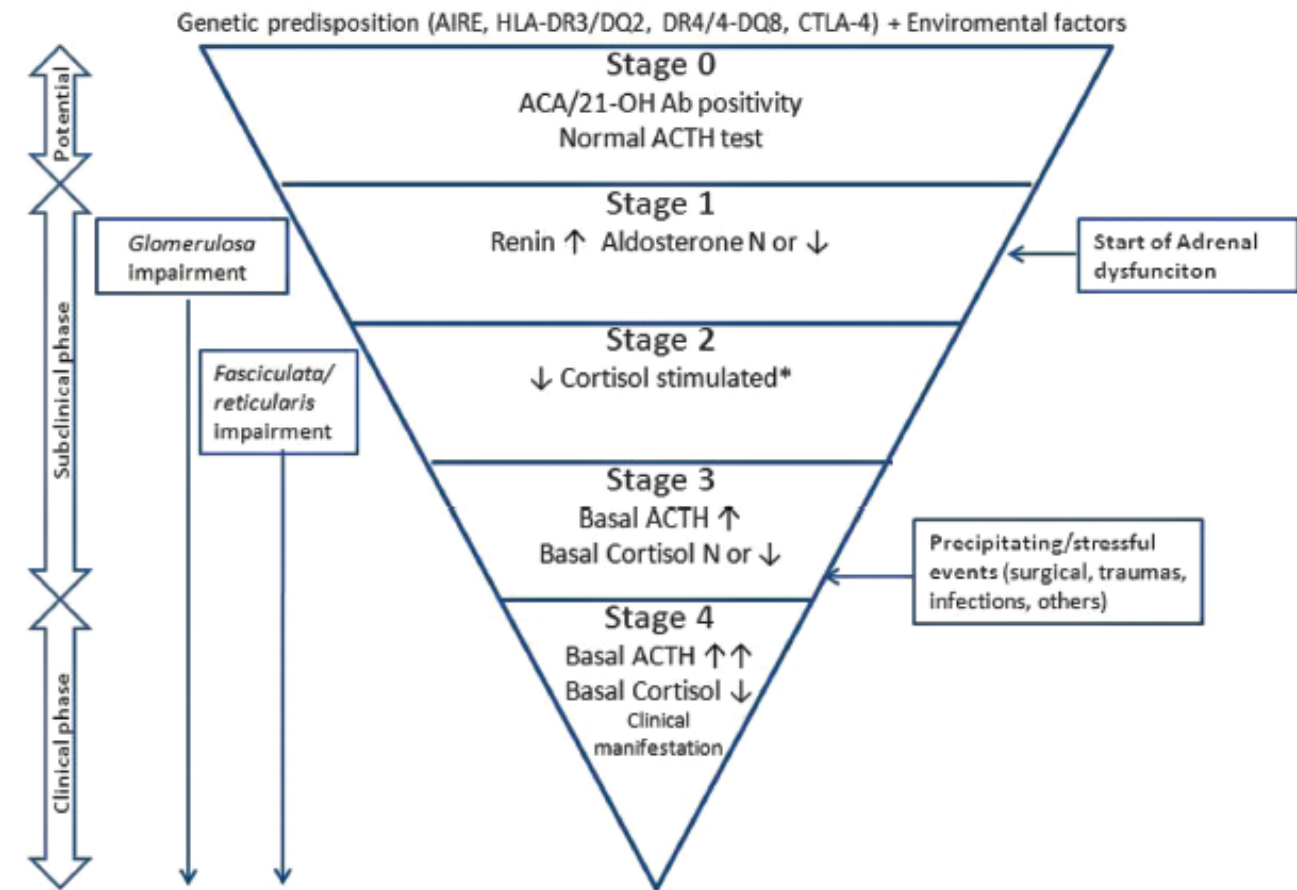
- Ipocalcemia
- Iperfosforemia
- PTH ridotto
- Anticorpi CaSR e NALP5 (49%)



# Morbo di Addison nell'APS-1

## Sintomi classici

Astenia, ipotensione, iperpigmentazione cutanea e mucose, calo ponderale, nausea, desiderio di sale



**Figure 1:** Classical natural history of autoimmune Addison's disease. 21-OH Ab, 21-hydroxylase autoantibodies; ACA, adrenal cortex autoantibodies; N, normal; \*at 60 min after high dose (250 µg) ACTH test.

## Diagnosi

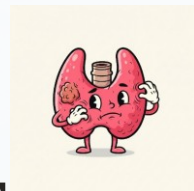
Renina e ACTH elevati, cortisolo ridotto, mancata risposta al test ACTH. ACA/21OHAbs positivi >90%

# Patologie endocrine minori nell'APS-1



## POF

Più frequente. Ooforite autoimmune con STCA,  $17\alpha$ -OHAbs, SCCAs positivi



## Tireopatie

5-50% dei casi (30% in Italia), quasi esclusivamente tiroidite cronica



## DM-1

5-15% (33% in Finlandia). Elevata frequenza di anticorpi anti-pancreas endocrino

# Patologie dermatologiche e gastrointestinali

## Dermatologiche

- **Alopecia:** 13-52%, anti-tirosina-idrossilasi
- **Vitiligo:** 6-31%, anti-melanociti, anti-SOX9/SOX10

## Gastrointestinali

- **Gastrite cronica:** 5-31%, PCA positivi, gastrinemia aumentata
- **Epatite autoimmune:** fino a 20%, anti-CYP1A2 e -2A6
- **Disfunzione intestinale:** TPHAbs positivi

# Criteri diagnostici APS-1

## Criteri di Certezza

1. Due delle tre patologie maggiori (CC, IC, MA)
2. Una patologia maggiore + fratello affetto
3. Mutazione gene AIRE in omozigosi o eterozigosi combinata

## Criteri di Probabilità

1. Una patologia maggiore <30 anni + patologia minore
2. Qualsiasi patologia + autoanticorpi specifici (IFN $\omega$ Abs, TPHAbs, AADC, NALP-5Abs)



# Gestione della candidiasi cronica



## Approccio terapeutico

**Stile di vita:** igiene orale, astensione alcool/fumo, evitare cibi speziati

## Farmaci:

- Nistatina topica
- Fluconazolo 50-200 mg/die per 7-14 giorni
- Profilassi: 50-100 mg/die
- Itraconazolo

# Terapia dell'ipoparatiroidismo

**1**

**Vitamina D attiva**

1,25OH-vit D (calcitriolo)

**2**

**Vitamina D inattiva**

25OH-vit D o colecalciferolo per  
effetti pleiotropici

**3**

**Calcio**

Calcio citrato o carbonato, oltre la  
dieta

Obiettivo: calcemia ai limiti inferiori per evitare nefrocalcinosi

# Terapia del morbo di Addison

## Terapia sostitutiva

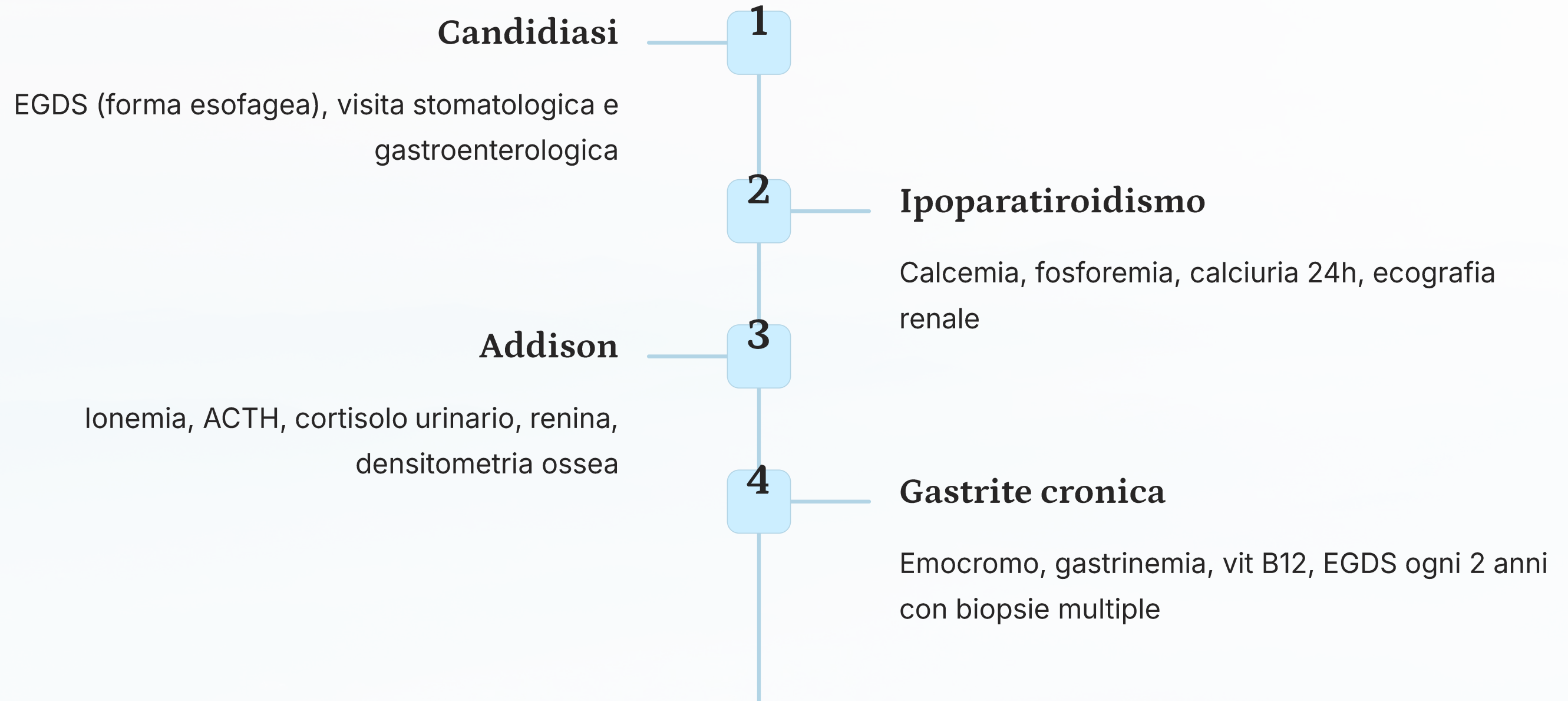
**Glucocorticoidi:** idrocortisone o cortisone acetato  
10-15 mg/m<sup>2</sup>/die, 2-3 dosi (maggiore al mattino)

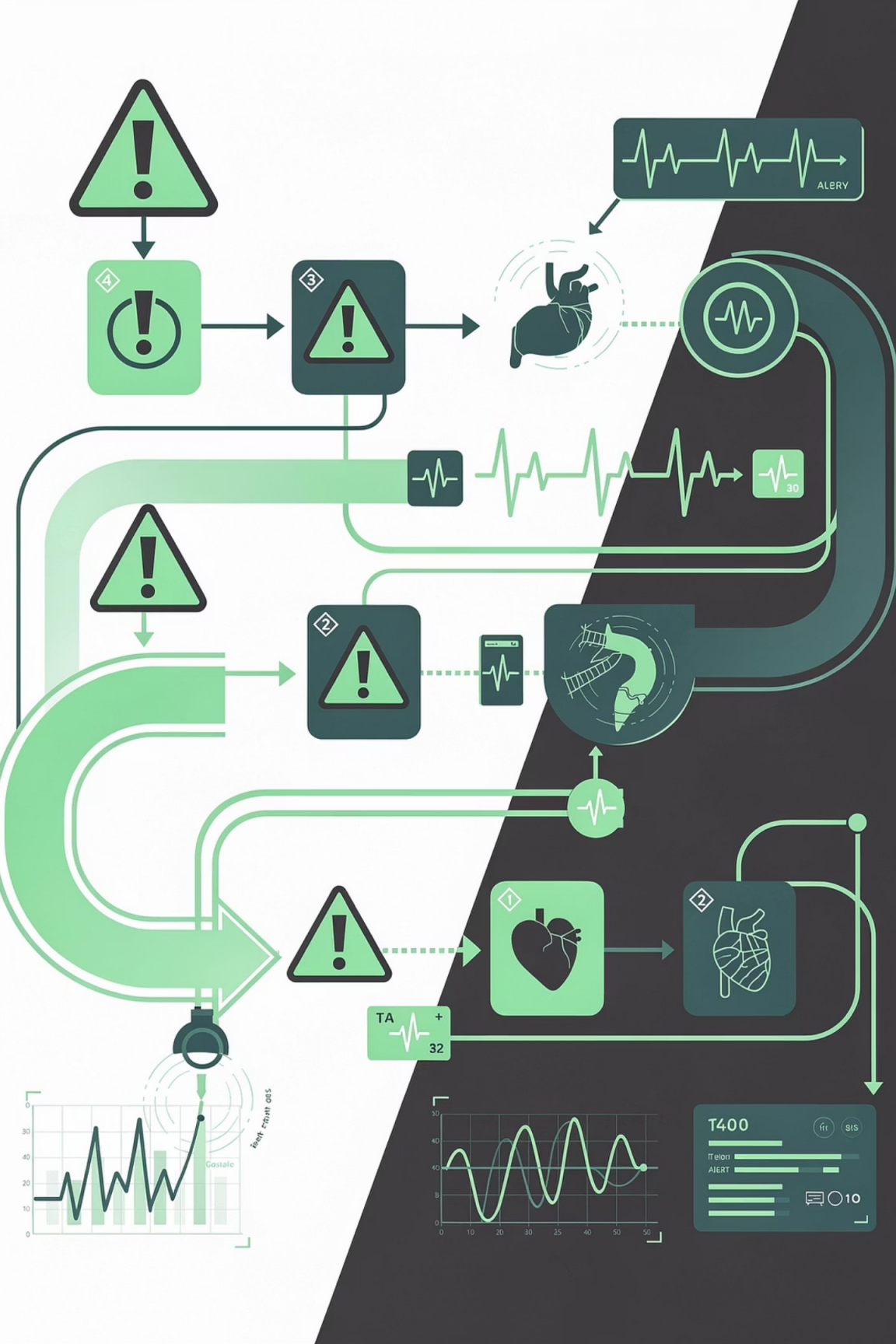
**Mineralcorticoidi:** fludrocortisone 0.05-0.2 mg/die  
al mattino

## Educazione paziente

Aumentare dosaggio in stress, infezioni, interventi chirurgici. Passare a via parenterale se necessario.

# Follow-up APS-1: esami periodici



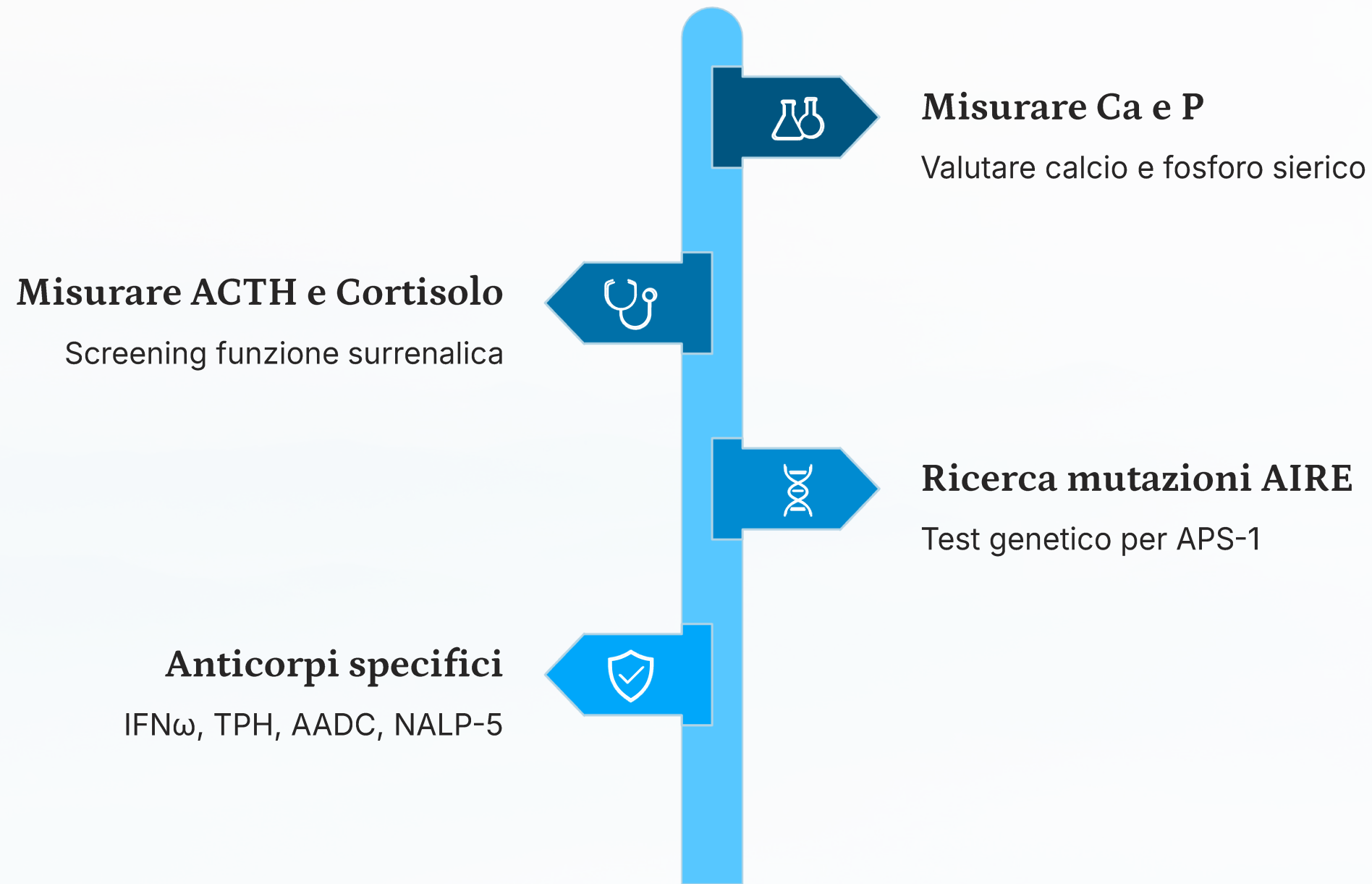


SCREENING

# Quando sospettare APS-1?

Il ritardo diagnostico può arrivare a 10 anni. Fondamentale riconoscere precocemente i segni per prevenire complicanze potenzialmente fatali.

# Screening in presenza di candidiasi cronica



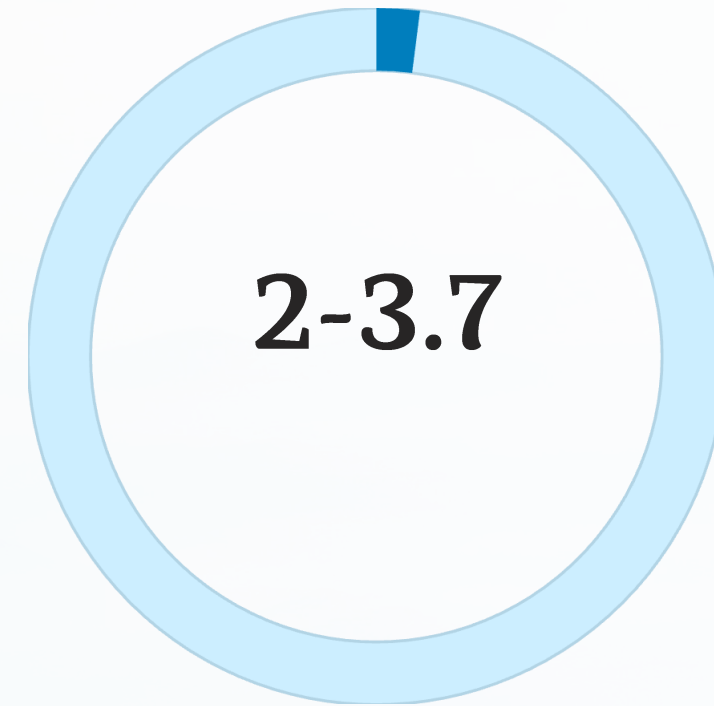
In tutti i casi di candidiasi cronica eseguire screening completo per APS-1.

# APS-2: Epidemiologia e caratteristiche



**Prevalenza**

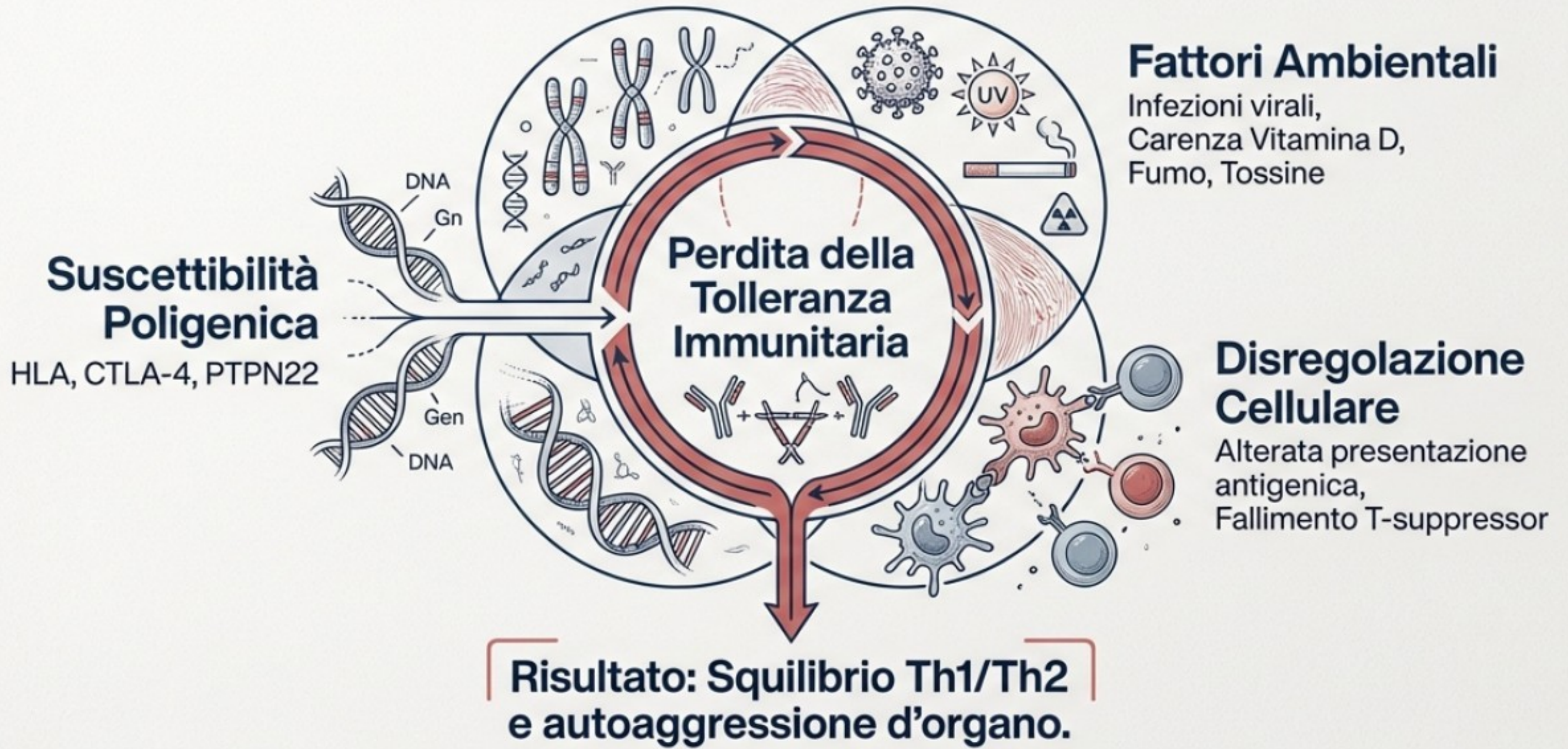
Per 100.000 abitanti



**Rapporto F/M**

Picco di incidenza nella 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> decade di vita. Trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta (poligenica HLA-DR3/DR4). Rara nell'infanzia.

# Patogenesi dei Tipi Adulti: La Tempesta Perfetta



# APS-2: Componenti cliniche

## Morbo di Addison

Sempre presente - componente  
essenziale



## Tireopatia

69-82% dei casi



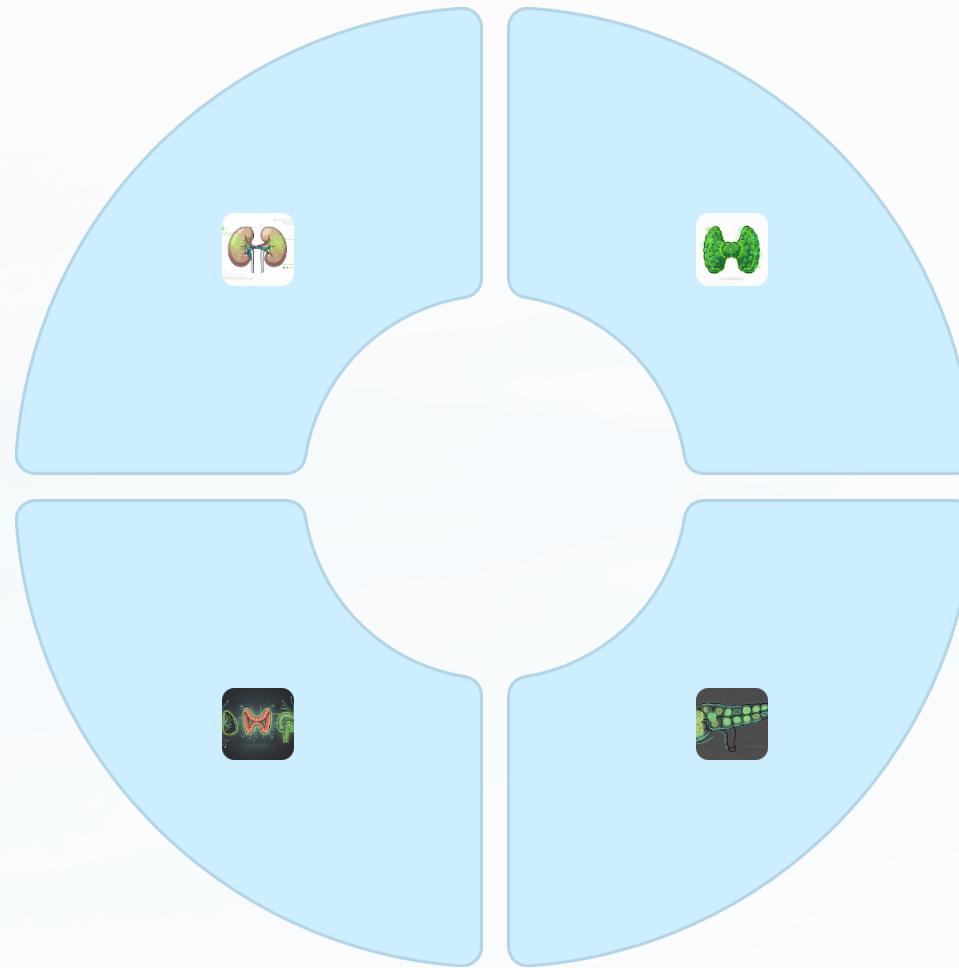
## Triade completa

Solo 10% dei pazienti



## DM-1

30-52% dei casi



## Sviluppo dell'APS-2



### Esordio

Prima patologia  
autoimmune si  
manifesta

### Diabete Mellito di Tipo 1

Distruzione delle  
cellule beta  
pancreatiche

50-60%

### Morbo di Addison

Insufficienza  
corticosurrenalica  
primitiva

25-30%  
segno d'esordio

### Tiroidite Autoimmune

Malattia  
autoimmune della  
tiroide

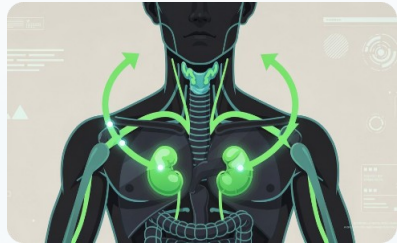
qualsiasi momento

### APS-2

APS-2  
completamente  
sviluppata

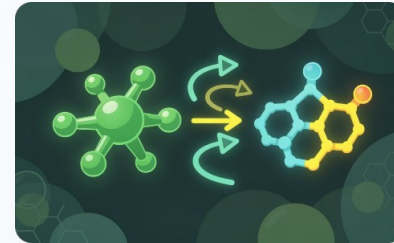
**Nota Clinica:** È documentata la comparsa "simultanea" (entro 12 mesi) di AD e AITD o T1DM in circa il **10-15%** dei casi

# Interazioni cliniche nell'APS-2



## **Iperteroidismo + Addison**

Aumentata clearance del cortisolo:  
raddoppiare terapia steroidea fino  
a eutiroidismo



## **DM-1 + Addison**

Maggior rischio ipoglicemie per  
deficit sistema controregolatore

# Follow-up APS-2: parametri chiave

## Morbo di Addison

- Benessere soggettivo e qualità di vita
- Segni sovradosaggio/sottodosaggio
- Parametri indiretti: elettroliti, glicemia

## DM-1

- HbA1c ogni 6 mesi (buon compenso) o trimestrale
- Target individualizzato (6.5-8%)
- Screening complicanze da 5 anni: neuropatia, retinopatia, nefropatia

# Screening nell'APS-2

01

---

## Pazienti con DM-1

Alla diagnosi: anti-21-idrossilasi.  
Se positivi: test ACTH. TSH  
annuale. Anti-transglutaminasi  
(pediatrici)

02

---

## Pazienti con Addison

All'esordio: anti-GAD, anti-TPO.  
Ripetere ogni 2-3 anni se negativi.  
OGTT se positivi

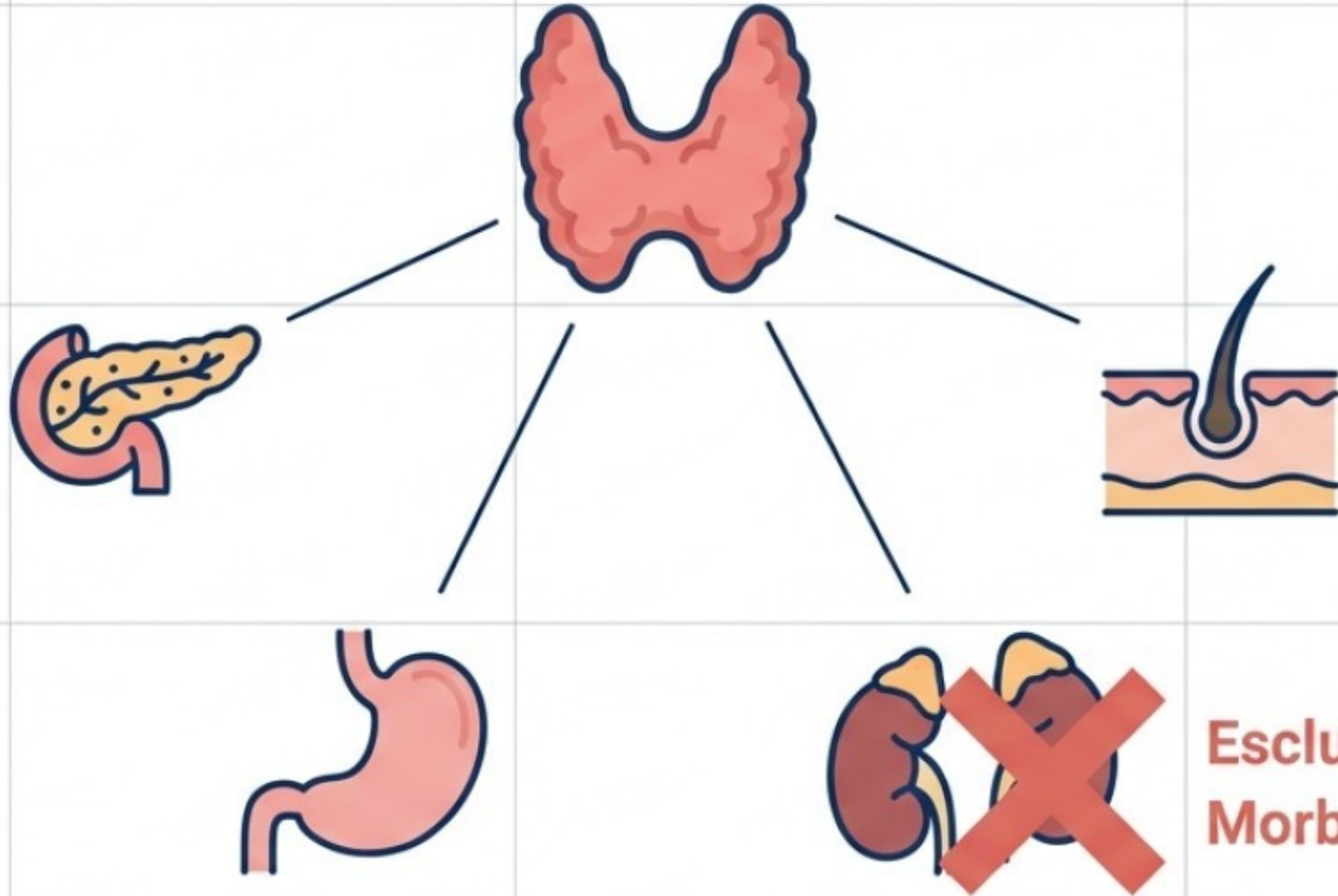
03

---

## Pazienti con POF

StCA o anti-enzimi steroidogenici,  
e anti-21-idrossilasi

# APS 3: La Centralità della Tireopatia



Definizione: Tireopatia Autoimmune + Altra patologia autoimmune.

Regola chiave: Se compare Addison -> Riclassificare in APS 2.

Sottogruppi: 3A, 3B, 3C, 3D.

**Esclusione  
Morbo di Addison**

# APS-3: I quattro sottogruppi



## 3A - Endocrine

DM-1, ipofisite,  
ipoparatiroidismo, POF



## 3B - Gastro- intestinali

Gastrite cronica, anemia  
perniciosa, celiachia,  
epatite, cirrosi biliare



## 3C - Cute/Nervoso /emopoietico

Vitiligo, alopecia,  
miastenia, sclerosi  
multipla, citopenie



## 3D - Reumatiche

LES, artrite reumatoide,  
Sjogren, sclerodermia,  
vasculiti

# APS-3: è una malattia rara?

La sua prevalenza è significativamente superiore rispetto alle altre APS, interessando circa il **10-15%** dei pazienti con tireopatia autoimmune [AITD] (Betterle et al., 2002; Frommer & Kahaly, 2021).

## Il Calcolo Epidemiologico: APS-3 vs. Soglia di Rarità

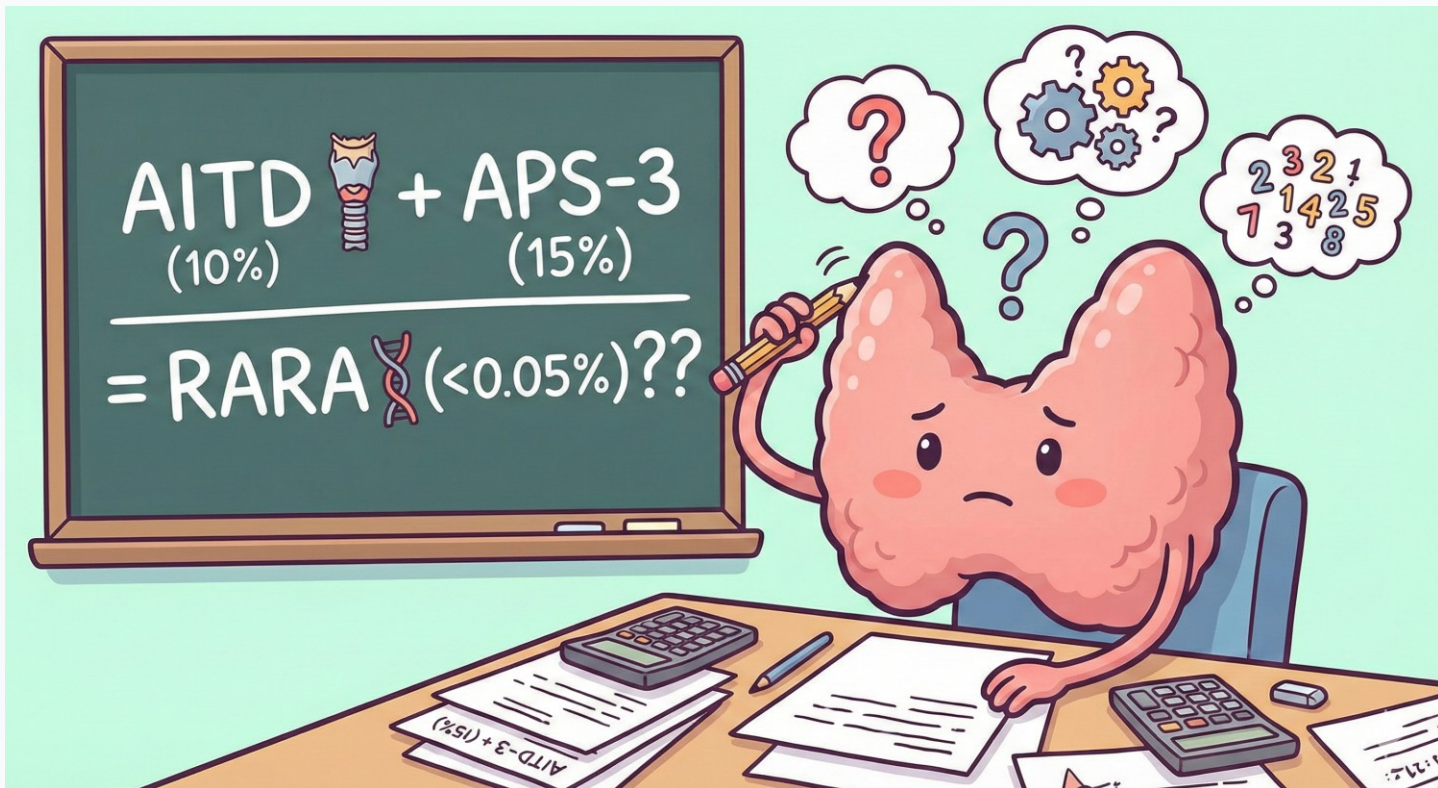
Secondo i criteri dell'Unione Europea (EMA), una malattia è definita "rara" se la sua prevalenza è inferiore a **5 casi su 10.000** abitanti. Applicando i dati della letteratura scientifica (Kahaly, 2012; Betterle et al., 2017):

- **Prevalenza AITD:** Stimata tra il **5%** e il **10%** della popolazione generale.
- **Frequenza APS-3:** Si stima che circa il **10-15%** dei pazienti con AITD sviluppino una seconda patologia autoimmune che non sia il morbo di Addison.

### Il calcolo è semplice:

$$\text{Prevalenza}_{\text{APS-3}} \sim \text{Prevalenza}_{\text{AITD}} \times 0,15 = 5\% \times 0,15 = 0,75\%$$

Una prevalenza dello **0,75%** corrisponde a **75 casi su 10.000**, ovvero **15 volte superiore** alla soglia di rarità definita dall'EMA



# APS-3: è una malattia rara? No!

## Perché viene ancora definita "Rara"?

Nonostante i numeri, la APS-3 è inclusa nei registri delle malattie rare (come **Orphanet, ORPHA:227982**) per tre motivi principali:

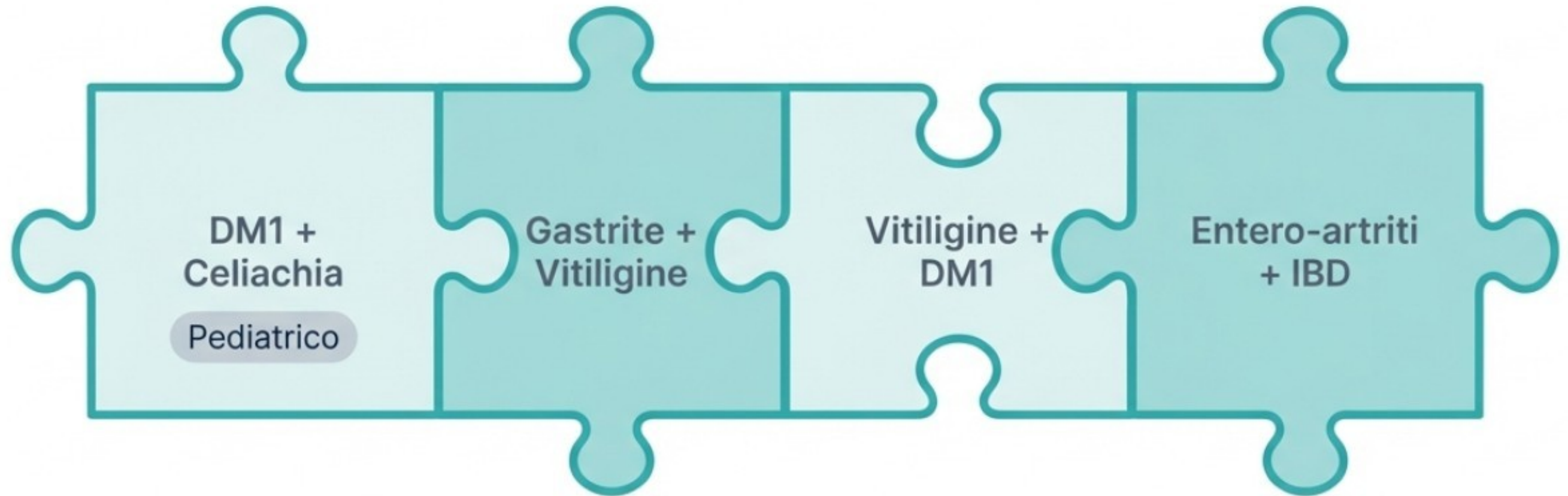
- **Inerzia Tassonomica (Clustering):** La APS-3 appartiene alla famiglia delle *Sindromi Polighiandolari Autoimmuni*. Poiché la APS-1 (prevalenza 1:1.000.000) e la APS-2 (prevalenza 1:20.000) sono indiscutibilmente rare, l'intero gruppo viene storicamente catalogato come tale.
- **Sottodiagnosi e "Frazionamento" Clinico:** Nella pratica clinica, un paziente con Tiroidite di Hashimoto e Gastrite Atrofica viene spesso gestito come affetto da due patologie distinte. La "sindrome" APS-3 non viene codificata come entità unitaria a meno che non vi sia un interesse specifico di ricerca, portando a una percezione di rarità che non corrisponde alla realtà biologica.
- **Variabilità dei Sottotipi:** Mentre l'associazione AITD + Gastrite (APS-3b) è estremamente comune, altre combinazioni (es. APS-3c con Miastenia Gravis) sono effettivamente rare. La classificazione globale risente delle componenti meno frequenti.

## Protocollo di Screening Proposto per Paziente con AITD (Aggiornato 2026)

Priorità	Sottotipo APS-3	Patologia Associata	Prevalenza/Rischio (OR)	Screening Anticorpale	Fonte Bibliografica
<b>Alta (I)</b>	<b>3b</b>	<b>Gastrite Atrofica (CAG)</b>	10-15% (OR 3.2)	Anti-cellule parietali (PCA), Anti-Fattore Intrinseco (IFA)	<i>Lahner et al., 2017; Ruggeri et al., 2017</i>
<b>Alta (I)</b>	<b>3b</b>	<b>Malattia Celiaca</b>	2-5% (OR 4.5)	Anti- transglutaminasi (tTG-IgA), IgA totali	<i>Frommer &amp; Kahaly, 2021; Li et al., 2025</i>
<b>Media (II)</b>	<b>3a</b>	<b>Diabete Mellito Tipo 1</b>	5-8%	Anti-GAD65 (GADA), IA-2, ZnT8	<i>Kawasaki, 2014; Dittmar &amp; Kahaly, 2003</i>
<b>Media (II)</b>	<b>3c</b>	<b>Vitiligine / Alopecia</b>	3-7% (OR 2.1)	Valutazione clinica (anticorpi non routinari)	<i>Amerio et al., 2010; Ruggeri et al., 2017</i>
<b>Bassa (III)</b>	<b>3d</b>	<b>Sindrome di Sjögren</b>	2-4%	ANA, Anti-ENA (SSA/SSB)	<i>Fallahi et al., 2016; Ruggeri et al., 2017</i>
<b>Bassa (III)</b>	<b>3c</b>	<b>Miastenia Gravis</b>	<1% (OR 1.3)	Anti-Recettore Acetilcolina (AChR)	<i>Li et al., 2025 (MR Study)</i>

# APS 4: Combinazioni Eterogenee

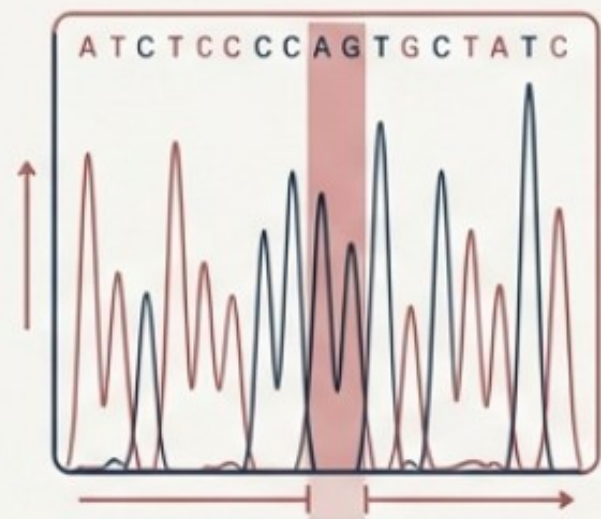
**Definizione:** Combinazioni di patologie autoimmuni non incluse nei gruppi 1, 2 e 3.



Richiede screening personalizzato in base ai sintomi.

# Il Ruolo dei Test Genetici e del Counseling

## Tipo I (Mandatorio)



- Testare gene AIRE.
- Essenziale per diagnosi precoce in fratelli/sorelle prima di crisi fatali (es. ipocalcemia).
- Fondamentale per pianificazione familiare.

## Tipi Adulti (Opzionale)



- Test genetico meno definitivo (poligenico).
- Counseling focalizzato sul riconoscimento sintomi clinici.
- Alta prevalenza di autoanticorpi nei parenti di primo grado.

# Considerazioni cliniche importanti

## Sequenza terapeutica

In caso di diagnosi contemporanea di ipotiroidismo e Addison, iniziare SEMPRE la terapia surrenalica prima di quella tiroidea per evitare crisi surrenalica

## Malassorbimento

Gastrite cronica o celiachia possono ridurre l'assorbimento di L-tiroxina e alterare il controllo metabolico del diabete

## Rischio ipoglicemia

Pazienti con DM-1 e Addison hanno maggior rischio per deficit del sistema controregolatore

# Algoritmo di Screening e Prevenzione

Segno Clinico	Azione Diagnostica
Ipocalcemia / Parestesie	Escludere Ipoparatiroidismo (APS 1)
Anemia resistente	Escludere Celiachia o Gastrite (APS 3B)
Iperpigmentazione / Ipotensione	Escludere Addison (APS 1/2)
Amenorrea	Escludere POF (APS 1/2/3A)

## Follow-up Familiare:

- APS 1: Test genetico e anticorpi (IFN $\omega$ ) nei fratelli.
- APS 2: Counseling per parenti di I grado.

# Messaggi chiave



## Diagnosi precoce

Riconoscere i segni precoci può salvare vite. Le forme subcliniche sono più frequenti di quanto si pensi



## Pensare alle associazioni

Una malattia autoimmune ne richiama altre **(25% probabilità di sviluppare altra malattia autoimmune)**.

Screening mirato in base alle probabilità



## Follow-up a lungo termine

Le nuove patologie possono comparire a distanza di anni. Monitoraggio continuo essenziale



## Approccio multidisciplinare

Collaborazione tra specialisti fondamentale per gestione ottimale



# L'Astenia Multifattoriale

Un Caso Clinico

# Il Dilemma dell'Astenia Persistente

## Dati Demografici

**Paziente:** Donna, 46 anni

**Parametri:** peso 56 kg, Altezza 1,65 m

**Motivo della visita:** Peggioramento dell'astenia negli ultimi 6 mesi

## Anamnesi Patologica Remota

- Tiroidite cronica autoimmune (Hashimoto) diagnosticata 8 anni fa
- In terapia sostitutiva con Levotiroxina in compresse 112 mcg/die
- Vitiligine generalizzata da circa 5 anni

## Anamnesi Familiare Significativa

La raccolta anamnestica accurata rivela una **forte familiarità** per patologie autoimmuni:

- Madre affetta da **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) diagnosticato a 52 anni
- Sorella con diagnosi di **Artrite Reumatoide** in trattamento con DMARDs
- Zia materna con ipotiroidismo autoimmune

## Quadro Clinico Attuale

Nonostante terapia con LT4 adeguata per peso, TSH ancora non a target (8,4 mIU/L), e la paziente riferisce **astenia ingravescente**, affaticabilità e ridotta capacità di concentrazione che impattano significativamente sulla qualità di vita.

# Sintomatologia Clinica e Obiettività



## Glossite di Hunter

All'esame del cavo orale si evidenzia lingua **liscia, lucida e dolente**, con atrofia delle papille linguali (glossite atrofica).



## Parestesie Distali

La paziente riferisce sensazioni di **formicolio e intorpidimento** bilaterali a carico delle estremità, più marcate agli arti inferiori.



## Disfunzione Cognitiva

Riferita difficoltà di concentrazione, rallentamento ideativo e sensazione di "nebbia mentale" (*brain fog*).

Il quadro sintomatologico, caratterizzato dalla triade glossite-parestesie-deterioramento cognitivo in paziente con patologia autoimmune nota, orienta fortemente verso una **sindrome carenziale su base autoimmune**.

# Esami Ematochimici di Primo Livello

## Profilo Emocromocitometrico

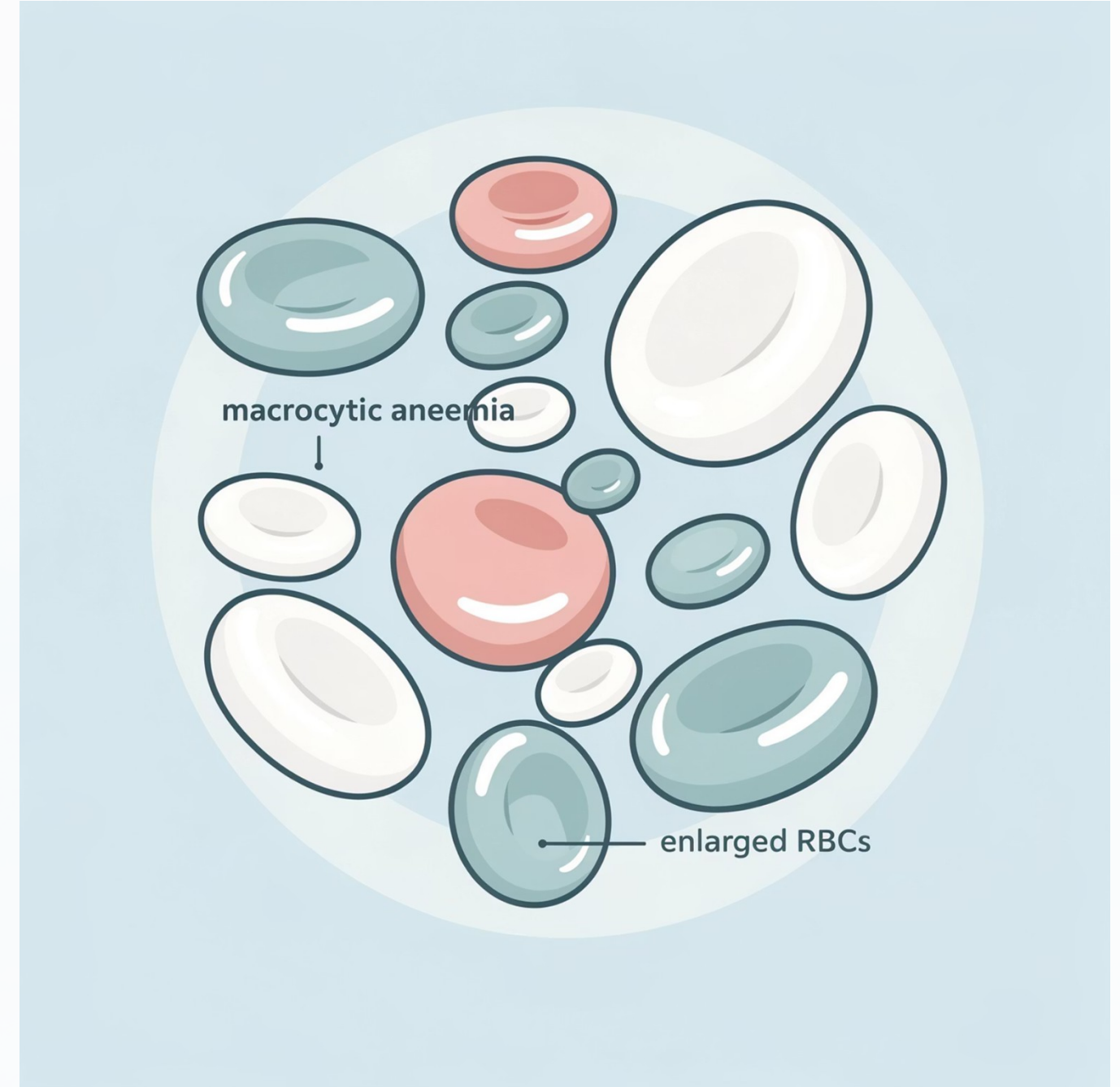
- **Emoglobina:** 9.8 g/dL (VN: 12-16 g/dL) - Anemia moderata
- **MCV:** 108 fL (VN: 80-100 fL) - Macrocitosi marcata
- **Leucociti e Piastrine:** nei limiti della norma

## Metabolismo Glucidico

- **Glicemia a digiuno:** 128 mg/dL (VN: 70-99 mg/dL)  
- Iperglicemia di nuova insorgenza

## Funzionalità Tiroidea

- **TSH:** 8,4 mIU/L (VN: 0,3-4 mui/l)
- **fT4:** 11 pg/mL (VN: 10 – 23 pmol/L )
- Ipotiroidismo refrattario (dose >1,9 mg/kg/die)





# Dalla Sintomatologia alla Diagnosi Differenziale

## <sup>01</sup>Anemia Macrocitica

Quali sono le principali cause di anemia con MCV elevato da considerare nel contesto di patologia autoimmune nota?

## <sup>02</sup>Deficit di Vitamina B12

Quale meccanismo autoimmune può determinare malassorbimento di cobalamina in questa paziente?

## <sup>03</sup>Iperglicemia

L'alterazione glicemica rappresenta diabete tipo 2, LADA o altra forma di diabete autoimmune?

## <sup>04</sup>Ipotiroidismo refrattario

Malassorbimento della LT4 in compressa?

## <sup>05</sup>Pattern Autoimmune

Come si integrano tutte le manifestazioni cliniche in un quadro sindromico unitario?

# Indagini di Secondo Livello: Conferma Sierologica

Sulla base del sospetto clinico di sindrome poliautoimmune, vengono richieste indagini sierologiche mirate per la caratterizzazione delle diverse componenti autoimmuni.



## Autoanticorpi Anti-Cellule Parietali Gastriche

**APCA:** Positivi (titolo 1:320)

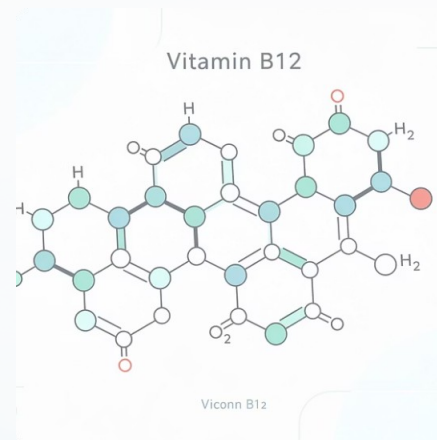
Indicativi di possibile gastrite cronica atrofica autoimmune

## Dosaggio Vitaminico

**Vitamina B12 (cobalamina):** 138 pg/mL

(VN: 200-900 pg/mL)

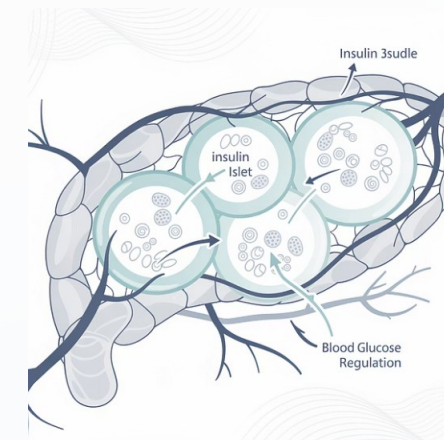
Deficit conclamato, compatibile con anemia perniciosa da gastrite atrofica autoimmune.



## Autoanticorpi Anti-Fattore Intrinseco

**Anti-IF:** Positivi

Altamente specifici per anemia perniciosa (specificità >95%)



## Autoanticorpi Anti-Decarbossilasi

**Anti-GAD65:** Positivi (18 U/mL, VN <1)

Marcatore di autoimmunità beta-cellulare (LADA)

## Metabolismo Glucidico

**HbA1c:** 6.8%

**C-peptide:** 1.8 ng/mL (lievemente ridotto)

Conferma di diabete mellito con compromissione parziale della funzione beta-cellulare, pattern tipico del LADA.

**Anti-21OH negativi e cortisolo ore 8 nella norma**

# Sindrome Poliautoimmune di Tipo 3: Classificazione e Sottotipi

La APS-3 viene definita come l'associazione di patologia tiroidea autoimmune con altre condizioni autoimmuni, **in assenza di insufficienza surrenalica**. Si suddivide in quattro sottotipi principali in base agli organi coinvolti.



## APS-3A

### Tiroide + Diabete Mellito Tipo 1/LADA

Associazione più frequente. Il diabete può precedere, seguire o manifestarsi contemporaneamente alla tiroidite. Screening consigliato con anti-GAD65, anti-IA2 e dosaggio C-peptide.



## APS-3B

### Tiroide + Patologie Gastrointestinali

Include gastrite atrofica autoimmune, anemia perniciosa e celiachia. Richiede valutazione con APCA, anti-IF, anti-transglutaminasi. EGDS con biopsie per stadiazione **e conferma istologica.**



## APS-3C

### Tiroide + Cute/SNC

Comprende vitiligine, alopecia areata, miastenia gravis, sclerosi multipla. La vitiligine è presente nel 4-8% dei pazienti con tiroidite autoimmune.



## APS-3D

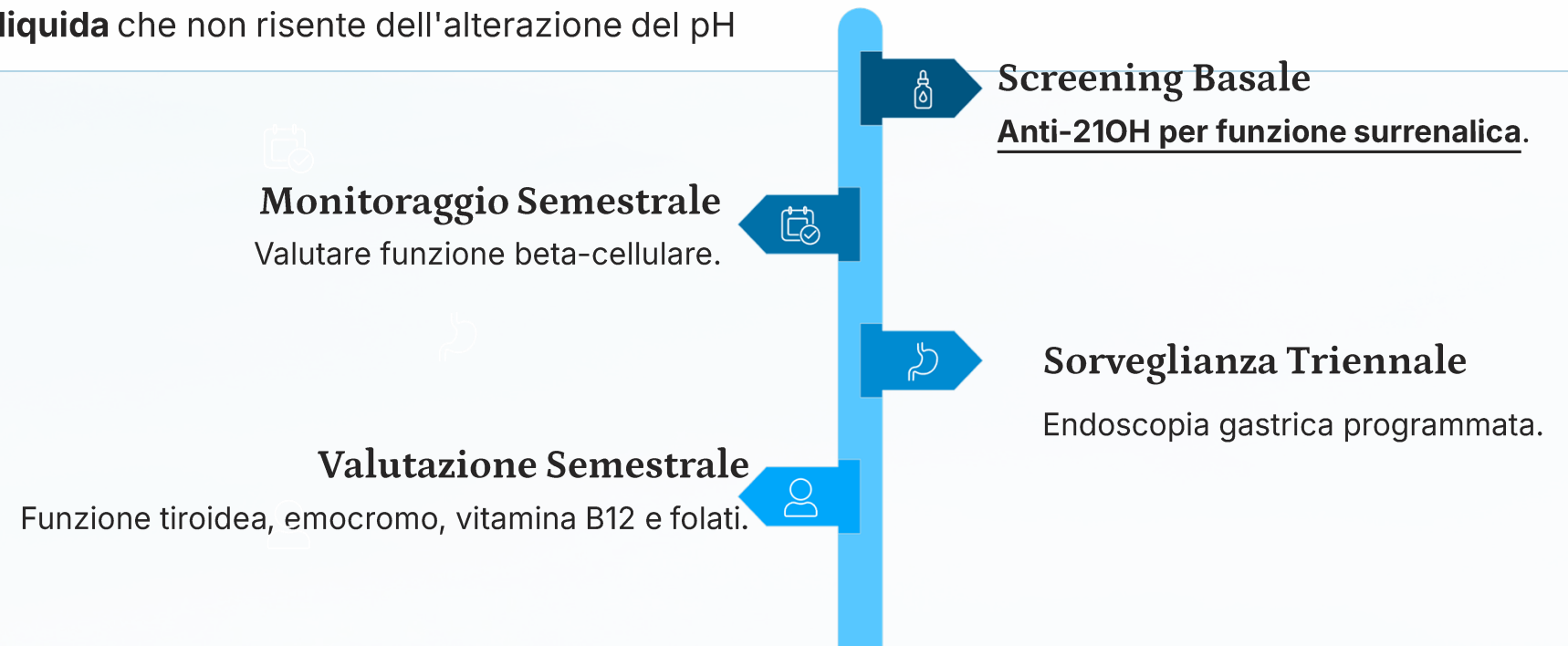
### Tiroide + Collagenopatie

Include artrite reumatoide, LES, sindrome di Sjögren, sclerodermia. Monitoraggio reumatologico con ANA, anti-ENA, FR, anti-CCP.

**Diagnosi** : La paziente soddisfa i criteri per **APS-3 mista (3A+3B+3C)**: tiroidite di Hashimoto + LADA + gastrite atrofica con anemia perniciosa + vitiligine.

# Piano Terapeutico e Protocollo di Follow-up

- 1 **Terapia Sostitutiva con Vitamina B12**  
**Fase di carico:** Cianocobalamina 1000 mcg IM a giorni alterni per 2 settimane + folina per os  
**Mantenimento:** 1000 mcg IM ogni 2-3 mesi a vita + folina per os quotidiana  
**Obiettivo:** Normalizzazione Hb, risoluzione sintomi neurologici
- 2 **Gestione del LADA**  
**Terapia iniziale:** Metformina 1000 mg bid + modifiche stile di vita  
**Monitoraggio:** HbA1c trimestrale, C-peptide semestrale  
**Strategia:** Preservare residua funzione beta-cellulare. Considerare GLP-1 RA o insulina basale se progressione.
- 3 **Sorveglianza Gastroenterologica**  
**EGDS con biopsie:** Immediata per stadiazione OLGA della gastrite atrofica  
**Follow-up endoscopico:** Ogni 3 anni se metaplasia intestinale, per sorveglianza neoplastica
- 4 **Terapia ipotiroidismo con malassorbimento gastrointestinale**  
 Passaggio da LT4 in compressa a **LT4 in formulazione liquida** che non risente dell'alterazione del pH



Particolare attenzione deve essere posta allo **screening della funzione surrenalica** mediante dosaggio degli anticorpi anti-21-idrossilasi (Anti-21OH) e valutazione del cortisolo basale, per escludere progressione verso APS-2

# Conclusioni e Messaggi Chiave per la Pratica Clinica

## VISIONE OLISTICA



In presenza di una patologia autoimmune, mantenere sempre un alto indice di sospetto per condizioni associate. La coesistenza non è casuale ma riflette predisposizione genetica condivisa.

## LA REGOLA DEL 25%



Circa il 25% dei pazienti con una malattia autoimmune svilupperà almeno un'altra condizione autoimmune nel corso della vita. Screening proattivo è fondamentale.

## FOLLOW-UP STRUTTURATO



Implementare protocolli di sorveglianza longitudinale con valutazioni periodiche multidisciplinari e screening sierologici mirati anche in fase asintomatica.



**MESSAGGIO IMPRESCINDIBILE:** La diagnosi di APS-3 è una diagnosi di esclusione rispetto alla APS-2. La valutazione della funzione surrenalica mediante Anti-21OH e cortisolo rappresenta un passaggio diagnostico **imprescindibile** per la corretta classificazione nosologica.

**Grazie per l'attenzione!**

